

Prognostic significance of forkhead box M1 (FoxM1) expression and antitumour effect of FoxM1 inhibition in melanoma

伊東, 孝通

<https://hdl.handle.net/2324/1931777>

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名：伊 東 孝 通

論 文 名：Prognostic significance of forkhead box M1 (FoxM1) expression
and antitumour effect of FoxM1 inhibition in melanoma
(悪性黒色腫における Forkhead box M1 (FoxM1)の発現と、
FoxM1 阻害による抗腫瘍効果について)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

Forkhead box M1 (FoxM1)は細胞周期や腫瘍増殖を調節する転写因子だが、悪性黒色腫における FoxM1 の臨床的意義に関しては十分に解明されていない。FoxM1 が悪性黒色腫治療のターゲットとなり得るかを解明することを目的として本研究を行った。悪性黒色腫臨床検体 60 例および悪性黒色腫細胞株 WM266-4 を用いて免疫染色および分子生物学的手法を用いて検討した。FoxM1 を過剰発現している悪性黒色腫患者ではそうでない患者よりもメラノーマ特異的生存期間および無病生存期間が有意に短縮していた(それぞれ $P < 0.001$)。さらに悪性黒色腫における FoxM1 の過剰発現は、コックス比例ハザードモデルを用いた多変量解析でも有意な独立予後不良因子だった(メラノーマ特異的生存期間：ハザード比 3.96、95%信頼区間 1.12–14.27、 $P = 0.032$; 無病生存期間：ハザード比 3.21、95%信頼区間 1.08–9.67、 $P = 0.037$)。一方、悪性黒色腫細胞株に特異的 siRNA あるいは特異的阻害薬であるチオストレプトンを用いて FoxM1 を阻害すると細胞株の増殖が抑制された。また、FoxM1 阻害によってダカルバジンへの抗癌剤感受性が改善し、細胞株の遊走能・浸潤能も抑制されることが判明した。これらの結果は FoxM1 が悪性黒色腫において腫瘍の増殖転移に深く関与し、抗癌剤耐性についても重要な働きを担っていることを示唆している。まとめると、FoxM1 の過剰発現が悪性黒色腫患者の予後に強い悪影響をおよぼすこと、FoxM1 阻害という治療戦略が進行期悪性黒色腫の有効な選択肢となり得る可能性を我々は示した。